

AF



PCT

 ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE
 Bureau international

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : A61L 2/10, A61K 35/14, A61L 2/24, A61K 7/00		A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 97/03706
			(43) Date de publication internationale: 6 février 1997 (06.02.97)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/BE96/00076 (22) Date de dépôt international: 15 juillet 1996 (15.07.96) (30) Données relatives à la priorité: PCT/BE95/00069 14 juillet 1995 (14.07.95) WO (34) Pays pour lesquels la demande régionale ou internationale a été déposée: CA etc. (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): CROIX-ROUGE DE BELGIQUE [BE/BE]; Dépt. Central de Fractionnement, Rue Joseph Stallaert 5, B-1060 Bruxelles (BE). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): LAUB, Ruth [BE/BE]; Avenue Besme 6, B-1190 Bruxelles (BE). DE Wael, Luc [BE/BE]; Herentalsebaan 65, B-2520 Ranst (BE). DI GIAMBATTISTA, Mario [BE/BE]; Rue Plouchart 24, B-7090 Braine-le-Comte (BE). (74) Mandataires: VAN MALDEREN, Eric etc.; Office Van Malderen, Place Reine Fabiola 6/1, B-1083 Bruxelles (BE).		(81) Etats désignés: CA, IL, JP, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Publiée Avec rapport de recherche internationale.	
(54) Title: METHOD AND APPARATUS FOR INACTIVATING CONTAMINANTS IN BLOOD PRODUCTS (54) Titre: PROCEDE ET INSTALLATION D'INACTIVATION DE CONTAMINANTS PRESENTS DANS DES PRODUITS SANGUINS (57) Abstract <p>A method for inactivating parvoviruses in a blood product, wherein the blood product is exposed to one or more emissions of ultraviolet C radiation.</p> (57) Abrégé <p>La présente invention concerne un procédé d'inactivation de parvovirus présents dans un produit sanguin, dans lequel on soumet le produit sanguin à une ou plusieurs émission(s) de rayonnements ultraviolets de type C.</p>			

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Arménie	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
AT	Autriche	GE	Géorgie	MX	Mexique
AU	Australie	GN	Guinée	NE	Niger
BB	Barbade	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BE	Belgique	HU	Hongrie	NO	Norvège
BF	Burkina Faso	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BG	Bulgarie	IT	Italie	PL	Pologne
BJ	Bénin	JP	Japon	PT	Portugal
BR	Brésil	KE	Kenya	RO	Roumanie
BY	Bélarus	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CA	Canada	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CF	République centrafricaine	KR	République de Corée	SE	Suède
CG	Congo	KZ	Kazakhstan	SG	Singapour
CH	Suisse	LI	Liechtenstein	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SK	Slovaquie
CM	Cameroun	LR	Libéria	SN	Sénégal
CN	Chine	LT	Lituanie	SZ	Swaziland
CS	Tchécoslovaquie	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CZ	République tchèque	LV	Lettonie	TG	Togo
DE	Allemagne	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DK	Danemark	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
EE	Estonie	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	UG	Ouganda
FI	Finlande	MN	Mongolie	US	Etats-Unis d'Amérique
FR	France	MR	Mauritanie	UZ	Ouzbékistan
GA	Gabon			VN	Viet Nam

5 **PROCÉDÉ ET INSTALLATION D'INACTIVATION DE CONTAMINANTS**
 PRÉSENTS DANS DES PRODUITS SANGUINS

Objet de l'invention.

10 La présente invention concerne un procédé d'inactivation de contaminants présents dans des produits sanguins, notamment le sang total, le plasma, des liquides comprenant des composés cellulaires du sang, et les dérivés sanguins tels que les facteurs de coagulation (facteur VIII, 15 facteur IX, facteur de von Willebrand, ...), le fibrinogène, la fibronectine, les immunoglobulines, l'albumine, ..., y compris les produits non naturels obtenus par génie biologique, ainsi que l'installation pour la mise en oeuvre dudit procédé.

20 La présente invention concerne également les produits sanguins traités par le procédé de l'invention ainsi que des compositions pharmaceutiques et/ou cosmétiques comprenant lesdits produits sanguins.

25 **Arrière-plan technologique à la base de l'invention**

 La mise à disposition de produits sanguins, nécessite pour leur utilisation à des fins thérapeutiques ou non thérapeutiques, des techniques de purification permettant d'obtenir des produits de haute pureté, et de préférence 30 dépourvus de contaminants, en particulier de contaminants viraux.

Dans des produits sanguins, les contaminants viraux peuvent être des virus enveloppés (HIV, virus de l'hépatite B, C, D, E, G, ...) ou non enveloppés (virus de l'hépatite A, parvovirus, ...).

5 Depuis de nombreuses années, différentes instances internationales ou nationales ont instauré des normes de plus en plus sévères pour la préparation des produits sanguins de manière à empêcher leur application à des fins thérapeutiques ou non thérapeutiques, lorsque ceux-ci présentent des
10 contaminants viraux (Directives du Conseil 65/65 EEC, 75/319/EEC & 89/381 EEC).

Au niveau européen, les normes CPMP (CPMP/BWT 268/95 et 269/95) requièrent l'usage de certains traitements à l'encontre des virus enveloppés ou non enveloppés.

15 Il est notamment mentionné dans ces documents qu'une étape d'inactivation par la chaleur (sèche ou vapeur) ou par pasteurisation dans la préparation des facteurs de coagulation est efficace à l'encontre du virus de l'hépatite A, mais serait peu efficace à l'encontre d'autres virus non
20 enveloppés en particulier les parvovirus.

Par contre, un traitement comportant une étape d'inactivation chimique (par addition de solvants-détergents) est efficace pour les virus enveloppés mais inefficace pour traiter les virus non enveloppés.

25 Il est également connu d'utiliser certains agents chimiques tels que la bêta-propiolactone qui est efficace dans le traitement des virus non enveloppés, mais présente l'inconvénient de modifier les protéines traitées.

Il est également connu que certains longs
30 traitements par modification du pH, en dessous du pH 4, ou l'addition de protéases permet une activation de certains virus non enveloppés tels que les parvovirus. Cependant, ces

traitements modifient également la conformation et la structure des protéines traitées.

En conséquence, il est connu que, à ce jour, la majorité des étapes de traitement physico-chimiques
5 susceptibles d'être utilisés pour obtenir une inactivation virale de produits sanguins sont soit hautement toxiques, soit affectent d'une manière inacceptable la conformation des protéines traitées, soit sont inefficaces pour traiter des virus non enveloppés en particulier les parvovirus.

10 Les parvovirus sont des petits virus non enveloppés, à DNA qui infectent de nombreuses espèces animales, y compris l'homme (Handbook of Parvoviruses, Vol. 1, pp. 1-30, Desinfection, Sterilization and Preservation, Fourth Edition, Seymour S. Block, Ed. Lea & Febiger,
15 Philadelphia-London). Ils sont endémiques dans la nature et causent une large variété de maladies dont l'apparition dépend largement de l'état de développement de l'hôte.

Parmi ceux-ci, le parvovirus B19 est le seul membre connu de la famille des parvoviridae qui soit pathogène pour
20 l'homme. De même, le parvovirus murin H1 peut également contaminer l'homme.

L'infection par les parvovirus B19 chez l'homme sain peut être asymptomatique ou induire des maladies bénignes (exemple : cinquième maladie chez l'enfant).

25 Par contre, chez des patients immunodéficients ou atteints de désordres sanguins, il peut conduire à des anémies chroniques et à des aplasies transitoires pouvant être associées à des anémies hémolytiques.

Passant au travers du placenta, il peut provoquer
30 la mort intra-utérine. Il présente un remarquable tropisme pour les lignées érythroïdes de cellules progénitrices hématopoïétique humaine.

Une enquête épidémiologique récente a montré que 50 à 60% de la population adulte française et 36% des enfants de 1 à 15 ans ont une sérologie parvovirus positive.

La présence de DNA viral a été mise en évidence par
5 amplification génétique (PCR) dans un certain nombre de lots de concentrés de facteur VIII purifiés, quels que soient les procédés d'inactivation virale utilisés.

Ceci a été confirmé par la détection de sérologie B19⁺, sans signe clinique, chez 85% des enfant hémophiles
10 n'ayant reçu, depuis leur naissance, que du concentré de facteur VIII hautement purifié (FVIII THPSD) utilisé en France depuis 1988, et exempt de toute contamination par des virus enveloppés (HIV, HBV, HCV) (Y. Lauriau et Al., 1er congrès de la Société Française de Transfusion (1994)).

15 Cette observation démontre bien que, sans de nouvelles méthodes d'inactivation virale, ciblées sur l'élimination sélective des parvovirus en particulier du parvovirus B19 des produits sanguins, la probabilité de contamination est élevée.

20 Les parvovirus sont extrêmement résistants, même à haute température. Leurs propriétés d'héماغglutination et leur infectivité ne sont pas affectées par des traitements chimiques tels que le chloroforme, différents acides, et la plupart résistent à des digestions enzymatiques par RNase,
25 DNase, papaine, trypsine.

Etat de la technique

La demande internationale de brevet WO95/00631 décrit un procédé d'inactivation virale de produits sanguins
30 comprenant l'addition à ces produits sanguins de produits photoactivables par un rayonnement UVA et qui deviendraient toxiques pour les virus présents dans ces produits sanguins.

Ce procédé comportant une étape permettant d'isoler ces réactifs toxiques des produits sanguins de manière à ce que ceux-ci ne soient pas contaminés par ces agents toxiques.

Parmi ces agents toxiques, on mentionne notamment
5 le psoralène.

Cependant, ce procédé présente l'inconvénient que l'on ne peut garantir que les produits sanguins traités ne seront pas complètement dépourvus de ces agents photoactivables qui seraient susceptibles de dénaturer et/ou
10 inactiver les produits sanguins traités et provoquer une toxicité chez l'homme ou l'animal lorsqu'ils sont réinjectés de manière répétitive, même à faible dose, avec les produits sanguins traités.

Il est également connu qu'il est possible de
15 stériliser un grand nombre de produits en les soumettant à un rayonnement ultraviolet. Il est en particulier connu par le document "Sterilization By Ultraviolet Irradiation" (chapter 31, IL SHECHMEISTER) que le rayonnement ultraviolet est susceptible de détruire des contaminants tels que des
20 virus, des mycoplasmes, des bactéries et des champignons. Un tel rayonnement, peut être notamment utilisé dans des milieux tels que des gaz ou des liquides.

Il est également connu par le document de Chin S. et al. (Blood, volume 86, n°11, décembre 1995, p.4331-4336)
25 de traiter des produits sanguins par rayonnement ultraviolet de type C en présence ou en absence d'agents anti-oxydants tels que la rutine et d'obtenir l'inactivation de virus non enveloppés, notamment des parvovirus.

En outre, les procédés d'inactivité virale de
30 l'état de la technique peuvent affecter l'intégrité et l'activité des produits sanguins (en particulier la conformation tridimensionnelle des facteurs de coagulation

tels que le facteur VIII) et par conséquent leurs activités.

De plus, les procédés de l'inactivation virale de l'état de la technique présentent souvent des difficultés quant à leur validation, car ils présentent des problèmes de reproductibilité ou de monitoring. En effet, certains paramètres de traitement doivent être modifiés ou ne peuvent aisément être maintenus, en particulier lorsque l'on doit surveiller le degré d'humidité si on effectue un traitement à chaleur sèche. De plus, il est difficile de contrôler les différentes étapes des processus opératoires.

Buts de l'invention

La présente invention vise à obtenir un nouveau procédé et une installation d'inactivation de contaminants présents dans des produits sanguins, qui ne présentent pas les inconvénients de l'état de la technique et qui soient simples, rapides, peu coûteux et reproductibles.

Un autre but de la présente invention vise à mettre au point un procédé d'inactivation virale qui respecte l'intégrité des produits sanguins, en particulier celle des facteurs de coagulation tels que le facteur VIII, le facteur IX, le facteur de von Willebrand, la fibronectine, le fibrinogène,...

Un but complémentaire de la présente invention vise à obtenir un procédé et une installation qui soient aisément validables et qui soient conformes aux bonnes pratiques de production pharmaceutique (GMP) et aux normes européennes (CPMP).

Un dernier but de la présente invention vise à obtenir un procédé et une installation d'inactivation virale de produits sanguins permettant d'inactiver des virus non enveloppés, de préférence à simples brins, tels que les parvovirus, en particulier les parvovirus B19 et H1. La

présente invention vise également à obtenir lesdits produits sanguins dépourvus desdits contaminants, en particulier de virus non enveloppés tels que les parvovirus, en particulier les parvovirus B19 et H1, sans que l'activité du produit
5 sanguin ne soit affectée.

Eléments caractéristiques de l'invention

La présente invention concerne un nouveau procédé d'inactivation des parvovirus, en particulier les parvovirus
10 B19 et H1, présents dans un produit sanguin, selon lequel on soumet ledit produit sanguin à une ou plusieurs émission(s) de rayonnement(s) ultraviolet(s) de type C.

On entend par "produit sanguin", tout produit sanguin, liquide ou solide obtenu de manière naturelle à
15 partir du corps humain ou animal ou par voie de synthèse tel que le sang total, ses composés cellulaires, ses dérivés tels que le sérum ou le plasma et les composés protéiques du sang, à savoir les facteurs de coagulation (facteur VIII, facteur IX, facteur de von Willebrand, ...), le fibrinogène, la
20 fibronectine, les immunoglobulines, l'albumine, ..., y compris des composés protéiques obtenus par génie biologique, tels que des protéines recombinantes ou des peptides de synthèse.

Ces produits peuvent être également des facteurs
25 produits par certaines lignées cellulaires sanguines spécifiques telles que des interférons, des interleukines, ou des récepteurs cellulaires de ces molécules obtenus de manière naturelle ou par voie synthétique notamment les peptides ou protéines recombinantes obtenues par la technique
30 du DNA recombinant. De manière avantageuse, ce procédé provoque également une inactivation d'autres agents contaminants tels que des virus non enveloppés (HAV),

enveloppés (HIV, virus de l'hépatite B, C, D, E, G, ...), des agents bactériens, ..., éventuellement présents dans le produit sanguin.

Le procédé selon l'invention peut être également
5 combiné à un ou plusieurs traitement(s) additionnel(s)
d'inactivation de contaminants notamment viraux bien connu
de l'homme de l'art, en particulier les traitements physique
ou chimique d'inactivation virale choisis parmi le groupe
constitué par une ou plusieurs étape(s) de chauffage sec ou
10 humide, l'addition de composants chimiques, en particulier
du solvant-détergent ou des produits devenant actifs sous un
rayonnement ultraviolet, une ou plusieurs étape(s) de
pasteurisation, la soumission à une ou plusieurs émissions
de rayonnement particuliers tels que des rayonnements γ ou
15 des rayons X ou une combinaison de ces procédés. Parmi les
produits actifs susceptibles d'être additionnés aux produits
sanguins, on peut mentionner notamment les agents protecteurs
vis-à-vis des radicaux libres (vitamine C, ...) et la beta-
propiolactone qui provoque un phénomène d'alkylation des
20 protéines. De tels produits devront être utilisés à des doses
ne provoquant pas de phénomène de toxicité ou de dénaturation
des produits sanguins traités. Cependant, aux doses
d'irradiation utilisées selon l'invention, l'addition de tels
produits n'est pas nécessaire pour provoquer une inactivation
25 des virus non enveloppés ou assurer une protection vis-à-vis
des radicaux libres.

Le procédé d'inactivation virale de l'invention
peut être combiné à un procédé général d'isolation ou de
séparation de dérivés sanguins à partir du sang total.

30 Ce procédé peut comprendre une ou plusieurs
étape(s) de filtration, de précipitation, de séparation par
chromatographie, ... permettant de séparer les différents

composants du sang total les uns des autres.

Selon l'invention, la majorité de l'émission du rayonnement UVC s'effectue entre 250 et 270 nm, de préférence à la longueur d'onde de 254 nm, c'est-à-dire la zone
5 d'absorption privilégiée des acides nucléiques et les doses d'irradiation reçues par les produits sont comprises entre 10 et 2.000 joules/m², de préférence entre 230 et 400 joules/m².

Dans le procédé selon l'invention, on choisit les
10 doses d'irradiation et la longueur d'onde utilisée de manière à ce que les doses d'irradiation reçues par le produit sanguin traité affectent essentiellement les acides nucléiques des contaminants, sans perturber la structure des peptides ou des protéines présentes dans le produit sanguin
15 traité.

De manière inattendue, les Inventeurs ont observé qu'il était possible de traiter des produits sanguins en fines couches ("monolayers" ou couches dites laminaires) ou non, c'est-à-dire qu'il n'existe pas de facteurs limitatifs
20 des volumes traités. Cette propriété est particulièrement avantageuse car en traitant des produits sanguins qui ne sont pas en fines couches, il est possible d'éviter les phénomènes de perturbation existant au niveau de la surface solide/liquide lorsque l'on travaille en fines couches. En
25 outre, en ne travaillant pas en fines couches, il est possible de traiter de grandes quantités de produits sanguins et d'éviter les problèmes d'échauffement et de cisaillement des produits traités (BAILEY, Bioch.Fond ,McGraw-Hill)

La longueur d'onde de l'émission de rayonnement UVC
30 et les doses d'irradiation peuvent être adaptées par l'homme du métier en fonction de la quantité et du type de produits sanguins à traiter. Il est à noter que plus les doses

d'irradiation reçues par le produit sanguin à traiter seront élevées, plus l'inactivation des contaminants présents sera assurée. Cependant, de manière à réduire le phénomène de dénaturation du produit sanguin, l'homme du métier adaptera
5 la dose d'irradiation de la longueur d'onde de l'émission UVC de manière à réduire la dénaturation et la perte d'activité desdits produits sanguins. Cette adaptation se fera de manière à être conforme aux normes européennes CPMP (CPMP/BWP268/95 et 269/95).

10 Il est possible d'obtenir une inactivation virale totale des parvovirus présents (c'est-à-dire que l'on ne peut plus identifier de virus au-dessus du seuil de détection) en limitant les doses d'irradiation reçues et en permettant une réduction de perte d'activité dudit produit inférieure à
15 10-15%, de préférence inférieure à 5%.

La présente invention concerne également un dispositif d'inactivation de parvovirus, en particulier les parvovirus B19 et H1, présents dans un produit sanguin permettant la mise en oeuvre avantageuse du procédé de
20 l'invention.

Ce dispositif concerne essentiellement un émetteur de rayons ultraviolets de type C, c'est-à-dire un émetteur de rayons dont la longueur d'ondes est comprise avantageusement entre 230 et 270 nm, de préférence à une
25 longueur d'ondes de l'ordre de 254 nm, qui est la zone d'absorption maximale des rayons ultraviolets par des acides nucléiques des virus traités. Dans ce dispositif, le rayonnement est dirigé vers le produit sanguin à traiter.

Ce dispositif permet des doses d'irradiation
30 comprises entre 10 et 2.000 joules/m² reçues par le produit sanguin à traiter, de préférence des doses d'irradiation de l'ordre de 230 à 400 joules/m² reçues par le produit sanguin

à traiter.

La présente invention concerne également l'installation comprenant le dispositif d'inactivation selon l'invention.

5 Cette installation comporte également des dispositifs assurant l'isolation ou la séparation de dérivés sanguins à partir du sang total.

Ces dispositifs pouvant comprendre des moyens de précipitation, de centrifugation/décantation, de filtration,
10 de concentration, de dialyse du produit sanguin à traiter et adaptables par l'homme du métier en fonction des produits sanguins séparés et traités.

De préférence, le produit sanguin mis en contact avec le rayonnement ultraviolet C, est disposé dans un tube
15 en quartz ou en un matériau polymérisé et généralement non absorbant dans la zone de longueur d'onde émise par les rayonnements ultraviolets C. L'installation peut également comprendre un dispositif permettant l'addition dans le produit sanguin, d'un agent protecteur vis-à-vis des radicaux
20 libres susceptibles d'être générés par le rayonnement ultraviolet. De tels agents peuvent consister en des vitamines telles que l'ascorbate de sodium, le glutathion, ou d'autres produits (SOD) bien connus de l'homme du métier. En outre, l'installation peut également comprendre un
25 dispositif permettant l'addition dans le produit sanguin de différents composés chimiques susceptibles d'inactiver certains contaminants présents dans le produit sanguin à traiter. Ces composés peuvent être notamment des produits devenant actifs sous un rayonnement ultraviolet et
30 susceptibles d'être combinés au procédé de l'invention de manière à obtenir un effet synergique sur d'autres contaminants présents dans ledit produit sanguin. Cependant,

il est important de noter que contrairement aux techniques utilisant des UV non pénétrants qui s'appliquent notamment aux produits sanguins présentés en fines couches, il est possible selon l'invention de traiter un produit sanguin sans
5 recourir à l'application de fines couches et sans adjonction d'additifs toxiques d'inactivation virale.

La présente invention concerne également le produit sanguin obtenu par le procédé de l'invention dépourvu de contaminants viraux, en particulier dépourvu de virus non
10 enveloppés simples brins ou doubles brins à ADN ou à ARN, notamment des parvovirus, tels que les parvovirus B19 et/ou H1, ledit produit sanguin, en particulier le dérivé sanguin tel qu'un facteur de coagulation, étant caractérisé par le maintien de plus de 85%, de préférence plus de 95%, de son
15 activité. La mesure de perte d'efficacité s'effectue selon des procédures connues de l'homme de l'art.

Un dernier aspect de la présente invention concerne la composition pharmaceutique et/ou cosmétique (telle qu'une colle biologique) comprenant ledit produit sanguin selon
20 l'invention. La présente invention sera décrite de manière plus détaillée dans les exemples non limitatifs suivants en se référant aux figures annexées.

Brève description des figures

25 Les figures 1 et 2 représentent des exemples schématiques d'installation selon la présente invention.

La figure 3 représente un détail schématique de l'installation selon la présente
30 invention.

La figure 4 représente le pourcentage de l'activité conservée du facteur VIII mesurée en milieu chromogène en fonction de doses d'irradiation croissantes de rayons ultraviolets reçues par le facteur VIII.

La figure 5 représente le titrage du parvovirus MVMp inoculé dans une solution de facteur VIII traitée à des doses d'irradiation en rayons ultraviolets croissantes, les doses d'irradiation étant les doses reçues. Cette mesure est également représentée en donnant les valeurs logarithmiques.

Description d'une forme d'exécution préférée de l'invention

Dans les figures 1 à 3, on représente une installation pour la préparation d'un produit sanguin selon l'invention.

Cette installation 1 comprend des dispositifs (2,3) assurant notamment la précipitation, la centrifugation/décantation, filtration, concentration et dialyse de produits sanguins tels que le facteur VIII ou le fibrinogène, et adaptables par l'homme du métier en fonction d'un autre dérivé sanguin traité.

Cette installation comporte également le dispositif 4 selon l'invention assurant par un traitement physique, une inactivation virale dudit produit sanguin.

Le produit sanguin selon l'invention est amené par une pompe dans un tube en quartz 6 vers le dispositif 4.

Ce dispositif comprend une lampe UV 7, de préférence de type tube UV de désinfection, dont plus de 90%

de l'émission s'effectue entre 230 et 270 nm, de préférence à une longueur d'ondes de l'ordre de 254 nm, cette lampe étant montée dans une enceinte réfléchissante 8, cylindrique ou non, qui renvoie le rayonnement vers le tube en quartz 6
5 disposé au niveau du foyer de l'enceinte réfléchissante 8.

Dans le dispositif de l'invention, aucun contact n'est possible entre le produit circulant dans le tube en quartz 6 et la lampe UV 7.

Un système de turbulence tel qu'une chicane ou une
10 injection d'azote permet de maintenir un flux homogène dans le tube en quartz 6.

L'installation comprend également une pompe 5 et un débitmètre 11 permettant de contrôler le débit du produit sanguin à traiter et de moduler le temps de passage du
15 produit sanguin devant la lampe UV 7.

En outre, le dispositif peut comprendre un ou plusieurs filtres 9 disposés entre le tube en quartz 6 et la lampe UV 7. Le choix adéquat des filtres permet de moduler les doses d'irradiation reçues par le produit sanguin à
20 traiter et les choix particuliers des longueurs d'onde émises. Il est également possible de moduler les doses d'irradiation reçues par le produit sanguin à traiter en adaptant le choix de la lampe UV utilisée (différentes puissances de lampe pouvant être utilisées), en sélectionnant
25 les filtres utilisés et en adaptant le débit du produit sanguin passant devant la lampe. Ces modifications sont adaptables par l'homme du métier en fonction de la quantité et du type de produit sanguin traité. De plus, un système de contrôle 10 de la quantité d'ultraviolet C qui irradie le
30 tube en quartz 6 (et donc la dose d'irradiation reçue par le produit sanguin) est placé du côté opposé par rapport à la lampe UV 7.

Ce système de contrôle comprend, ainsi que représenté dans les figures, un ou plusieurs capteur(s) 12 disposé(s) de manière avantageuse de chaque côté du tube en quartz 6 et éventuellement de chaque côté du filtre 9, de façon à permettre à l'homme du métier d'adapter le débit du flux du produit sanguin en fonction du type de produit sanguin à traiter et en fonction des doses d'irradiations émises par la lampe UV 7.

Le temps de résidence du produit sanguin peut être ajusté pour obtenir une dose constante d'irradiation. Le diamètre du tube peut être adapté au volume à traiter ainsi que la puissance ou la longueur de la lampe de désinfection. La température est contrôlée et enregistrée tant à l'intérieur du dispositif que dans le liquide (produit sanguin).

L'installation et le dispositif selon l'invention peuvent également comprendre des moyens de contrôle de la températures des produits sanguins, pouvant consister en des moyens de refroidissement tels qu'un dispositif réfrigérant ou un ventilateur.

Les différents matériaux utilisés dans le dispositif et l'installation selon l'invention sont avantageusement des produits essentiellement jetables tels que l'inox 316L, du téflon, ..., qui sont en accord avec les bonnes pratiques de production pharmaceutique (GMP) et qui peuvent être traités de manière sanitaire sur place.

Le dispositif d'inactivation virale par rayonnement ultraviolet C est avantageusement disposé en aval du procédé de traitement et de séparation général d'un produit sanguin, par exemple avant la filtration stérilisante ou après l'ultrafiltration du produit sanguin. La simplicité et le faible encombrement du dispositif mobile de l'invention

permet avantageusement son utilisation pour l'inactivation de n'importe quel type de produit sanguin sans modifier de manière exagérée une installation de préparation, de purification ou de séparation de produits sanguins.

5 Le dispositif et l'installation selon l'invention peuvent être construits d'un seul tenant ou en modules mobiles juxtaposés placés en série ou en parallèle. Les doses d'irradiation reçues par le produit sanguin traité sont particulièrement faibles et varient entre 10 et 2.000
10 joules/m² et sont de préférence de l'ordre de 230 à 400 joules/m². De manière inattendue, ces doses d'irradiation suffisent pour obtenir l'inactivation virale recherchée.

La puissance de la lampe ultraviolet est avantageusement comprise de préférence entre 4 et 132 Watt,
15 de préférence entre 8 et 60 Watt, de manière à respecter l'intégrité des produits traités. Il est à noter que par le procédé de l'invention, l'activité du produit sanguin (en particulier des facteurs de coagulation, du fibrinogène ou des immunoglobulines) est peu affectée (en moyenne moins de
20 5% de réduction d'activité).

La lampe UV utilisée dans l'installation selon l'invention est de préférence de type SPA ®, en particulier celle produite par la société AQUAFIN VALENCIA (California U.S.A.)

25 Dans les exemples suivants, on donne différentes mesures d'inactivation virale obtenues sur des échantillons de produits sanguins infectés par des parvovirus et d'autres virus non enveloppés.

Exemple**1. Matériel et Méthodes**

En raison des problèmes que pose l'emploi de certains parvovirus humains et des problèmes de culture in vitro de ces parvovirus, en particulier le parvovirus B19, on utilise le parvovirus Murin MVMP de taille et de configuration très semblables comme modèle pour la mise au point de méthodes permettant l'inactivation du parvovirus B19. Le parvovirus Murin MVMP a été choisi, car ce type de parvovirus est moins sensible que le parvovirus B19 à une inactivation par rayonnement ultraviolet ou par modification de température.

Les tests sont comparés à l'inactivation d'un virus non enveloppé à RNA.

L'EMC (Encephalomyocarditis) est un membre de la famille des Picornaviridae, dont l'inactivation a été étudiée comme modèle de virus à RNA non enveloppé. Le virus EMC est un virus Murin utilisable comme modèle d'une contamination par le virus de l'hépatite A chez l'homme. 10^6 pfu/ml pour EMC et $10^{1.3}$ pfu/ml pour MVMP sont inoculés dans différents échantillons de produit sanguin (cryoprécipité, du facteur VIII ou des immunoglobulines).

2. Mesure de titrage du virus actif

L'index de réduction des virus a été déterminé selon les recommandations des Communautés Européennes (EEC Regulatory Document not for guidance, Biologicals 1991, 19, p.251) et exprimé en réduction logarithmique. Les mesures de titrage peuvent être réalisées selon les méthodes décrites par Tattersall P. (J. Virol. 10, pp. 586-590 (1972)) et par Russell S. J. Et al. (J. Virol. 66, pp. 2821-2828 (1992)).

Les lignées cellulaires choisies pour être infectées par les parvovirus sont la lignée cellulaire humaine NB324/k (décrite par Tattersall et al.) et la lignée L929 (clone 929 de la lignée A9 ATCC CCL 1.4).

- 5 Le titrage s'effectue par hybridation in situ des centres infectieux (centres réplicatifs) avec l'utilisation d'une sonde marquée radioactivement. La détection se faisant sur des filtres de nitrocellulose. La détermination du titre de virus peut être faite par plage de lyse ou par dilution
- 10 limite (TCID50- méthode de Sperman-Kärber).

Les produits sanguins traités par le procédé de l'invention sont un cryoprécipité de plasma, du facteur VIII, préalablement traité ou non par addition de solvant/détergent, du fibrinogène et des immunoglobulines.

15

3. Résultats

- Le procédé (chaque étape) et l'installation de l'invention se conforment aux exigences des validations exigées par les autorités Européennes (CPMP/BWP/268/95 et
- 20 CPMP/BWP/269/95 opérationnelles respectivement à partir du 14 août et du 13 septembre 1996 (incorporées ici par référence)). Conformément aux recommandations de ces autorités (§ 5.2.1 (1) CPMP/BWP/269/95), le procédé et l'installation de l'invention comportent au moins une étape
- 25 opératoire de traitement efficace contre les virus non enveloppés en particulier le parvovirus B19 (§ 5.2.2 (iii)). L'invention satisfait en particulier les exigences d'inactivation requises à savoir réduction de 5 à 9 log (cf. Annexe I CPMP/BWP/268/95), c'est-à-dire qu'il est possible
- 30 d'éliminer tous les virus inoculés. En effet, les Inventeurs n'ont observé après traitement aucune multiplication de virus au-dessus du seuil limite de détection.

- Comme il est indiqué dans la figure 4, des doses croissantes de rayonnement ultraviolet provoquent une inactivation des dérivés sanguins tels que le facteur VIII. Cependant, les Inventeurs ont observé de manière inattendue
- 5 qu'il est possible d'obtenir une inactivation des parvovirus par irradiation au moyen de rayonnements ultraviolets C des virus inoculés dans des solutions comprenant du facteur VIII en limitant les doses d'irradiation sans affecter de manière importante l'activité des dérivés sanguins (voir figure 5).
- 10 Dans le tableau 1 ci-dessous, on observe une réduction logarithmique (\log_{10}) des virus inoculés dans une composition comprenant des immunoglobulines. Ces valeurs de réduction logarithmique sont données pour des doses croissantes d'irradiation par rayonnement ultraviolet C
- 15 reçues par lesdites immunoglobulines.

Tableau 1

Réduction logarithmique (\log_{10})						
Type de virus	Dose (joules/m ²)					
	60	120	180	240	600	1000
20 MVMp	3.08	4.73	5.60	6.33	n.d.	n.d.
EMC	1.53	3.04	3.84	4.49	5.07	n.d.

- La concentration d'immunoglobulines dans la solution est de 2 mg/ml.
- 25 Des résultats similaires sont obtenus avec les autres produits sanguins traités.

REVENDICATIONS

1. Procédé d'inactivation de parvovirus présents dans un produit sanguin, caractérisé en ce que l'on soumet le produit sanguin à une ou plusieurs émission(s) de rayonnement(s) ultraviolet(s) de type C.

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le produit sanguin est choisi parmi le groupe constitué par le sang total ou ses composés cellulaires tels que les plaquettes et les érythrocytes.

3. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le produit sanguin est choisi parmi le groupe constitué par le sérum, le plasma et les composés protéiques du sang.

4. Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce que les composés protéiques du sang sont choisis parmi le groupe constitué par les facteurs de coagulation, en particulier le facteur VIII, le facteur IX, le facteur de von Willebrand, le fibrinogène, la fibronectine ou un mélange d'entre eux.

5. Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce que les composés protéiques du sang sont choisis parmi le groupe constitué par les immunoglobulines, l'albumine ou un mélange d'entre eux.

6. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que la majorité de l'émission du rayonnement d'ultraviolets de type C s'effectue entre 250 et 270 nm.

7. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que la majorité de l'émission du rayonnement d'ultraviolets de type C s'effectue à une longueur d'ondes de l'ordre de 254 nm.

5

8. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que les doses d'irradiation de rayonnements ultraviolets reçues par le produit sanguin sont comprises entre 10 et 2000 joules/m²,
10 de préférence entre 230 et 400 joules/m².

9. Procédé selon l'une quelconque des revendications, caractérisé en ce qu'il est combiné à un ou plusieurs autres traitements physique ou chimique
15 d'inactivation virale.

10. Procédé selon la revendication 9, caractérisé en ce que l'autre procédé d'inactivation virale et un procédé de traitement physique ou chimique d'inactivation virale,
20 choisi parmi le groupe constitué par une ou plusieurs étapes de chauffage (sec ou humide), l'addition de composants chimiques, une ou plusieurs étapes de pasteurisation, la soumission à une ou plusieurs émission(s) de rayonnements particuliers tels que des rayonnements γ ou des rayons X ou
25 une combinaison de ces procédés.

11. Procédé d'inactivation virale selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'il est combiné à un procédé général d'isolation ou de
30 séparation, de dérivés sanguins à partir du sang total.

12. Procédé d'inactivation virale selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisée en ce que les produits sanguins ne sont pas traités en fines couches.

5

13. Dispositif d'inactivation virale d'un produit sanguin comportant un émetteur (7) de rayons ultraviolets de type C disposé de manière à émettre le rayonnement ultraviolet de type C vers le produit sanguin à traiter.

10

14. Dispositif selon la revendication 13, caractérisé en ce que l'émetteur (7) est une lampe UV, de préférence de type lampe tube UV, d'une puissance comprise entre 4 et 132 Watt, de préférence entre 8 et 60 Watt.

15

15. Dispositif selon la revendication 13 ou 14, caractérisé en ce que les rayons ultraviolets de type C ont une longueur d'ondes comprise en 250 et 270 nm, de préférence une longueur d'ondes de l'ordre de 254 nm.

20

16. Dispositif selon l'une quelconque des revendications 13 à 15, caractérisé en ce que les doses d'irradiation reçues par le produit sanguin sont comprises entre 10 et 2.000 joules/m², de préférence comprises entre
25 230 et 400 joules/m².

17. Dispositif selon l'une quelconque des revendications 13 à 16, caractérisé en ce que le produit sanguin à traiter est disposé dans un tube (6) en quartz ou
30 en un matériau polymérisé ne permettant pas l'absorption des rayonnements ultraviolets de type C.

18. Dispositif selon l'une quelconque des revendications 13 à 17, caractérisé en ce qu'il comprend une enceinte réfléchissante (8) renvoyant les rayonnements ultraviolets de type C vers le produit sanguin à traiter.

5

19. Dispositif selon l'une quelconque des revendications 13 à 18, caractérisé en ce qu'il comporte un système de contrôle (10) de la dose d'ultraviolets C qui irradie le produit sanguin à traiter.

10

20. Dispositif selon l'une quelconque des revendications 13 à 19, caractérisé en ce qu'il comporte un système de contrôle de la température du produit sanguin à traiter.

15

21. Installation (1) pour la préparation d'un produit sanguin comprenant le dispositif (4) d'inactivation virale du produit sanguin selon l'une quelconque des revendications 13 à 20.

20

22. Installation selon la revendication 21, caractérisée en ce qu'elle comporte une pompe (5) et un débitmètre (11) contrôlant le débit des produits sanguins à traiter.

25

23. Utilisation du dispositif selon l'une quelconque des revendications 13 à 20 ou de l'installation selon l'une quelconque des revendications 21 et 22 pour l'inactivation virale de virus non enveloppés, notamment des parvovirus, en particulier les parvovirus B19 et/ou H1, présents dans un produit sanguin.

30

24. Produit sanguin dépourvu de parvovirus.

25. Produit sanguin selon la revendication 24, dépourvu des parvovirus B19 et/ou H1.

5

26. Produit sanguin selon la revendication 24 ou 25, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi le groupe constitué par le sérum, le plasma et les composés protéiques du sang.

10

27. Produit sanguin selon la revendication 26, caractérisé en ce que les composés protéiques du sang sont choisis parmi le groupe constitué par les facteurs de coagulation, en particulier le facteur VIII, le facteur IX, 15 le facteur de von Willebrand, le fibrinogène, la fibronectine ou un mélange d'entre eux.

28. Produit sanguin selon la revendication 26, caractérisé en ce que les composés protéiques du sang sont 20 choisis parmi le groupe constitué par les immunoglobulines, l'albumine ou un mélange d'entre eux.

29. Produit sanguin selon la revendication 27 ou 28, caractérisé en ce que les composés protéiques du sang ont 25 conservé plus de 85% de leur activité.

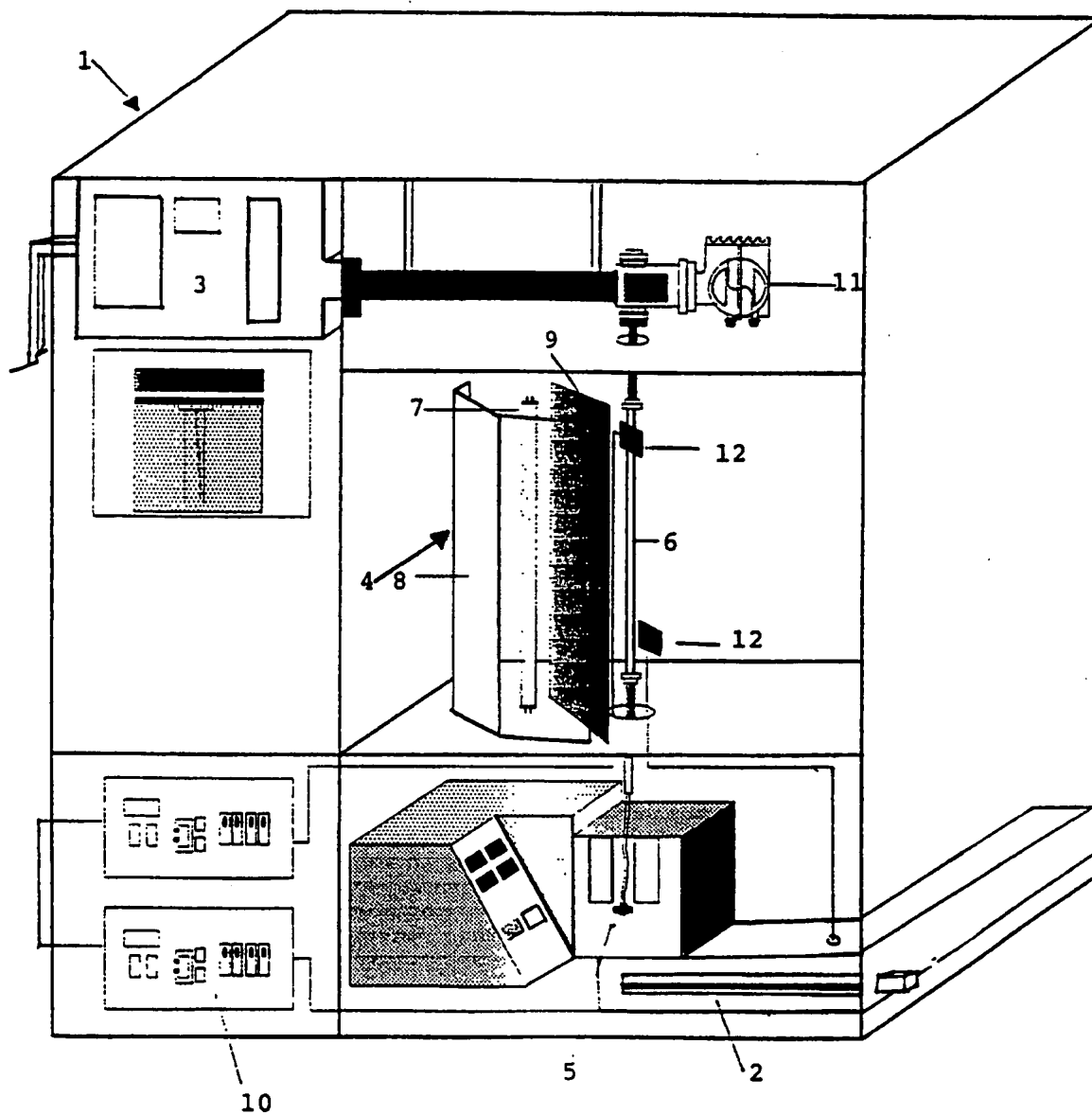
30. Produit sanguin selon la revendication 29, caractérisé en ce que les composés protéiques du sang ont conservé plus de 95% de leur activité.

30

31. Composition pharmaceutique comprenant le produit sanguin selon l'une quelconque des revendications 24

à 30.

32. Composition cosmétique comprenant le produit sanguin selon l'une quelconque des revendications 24 à 30.

FIG.1

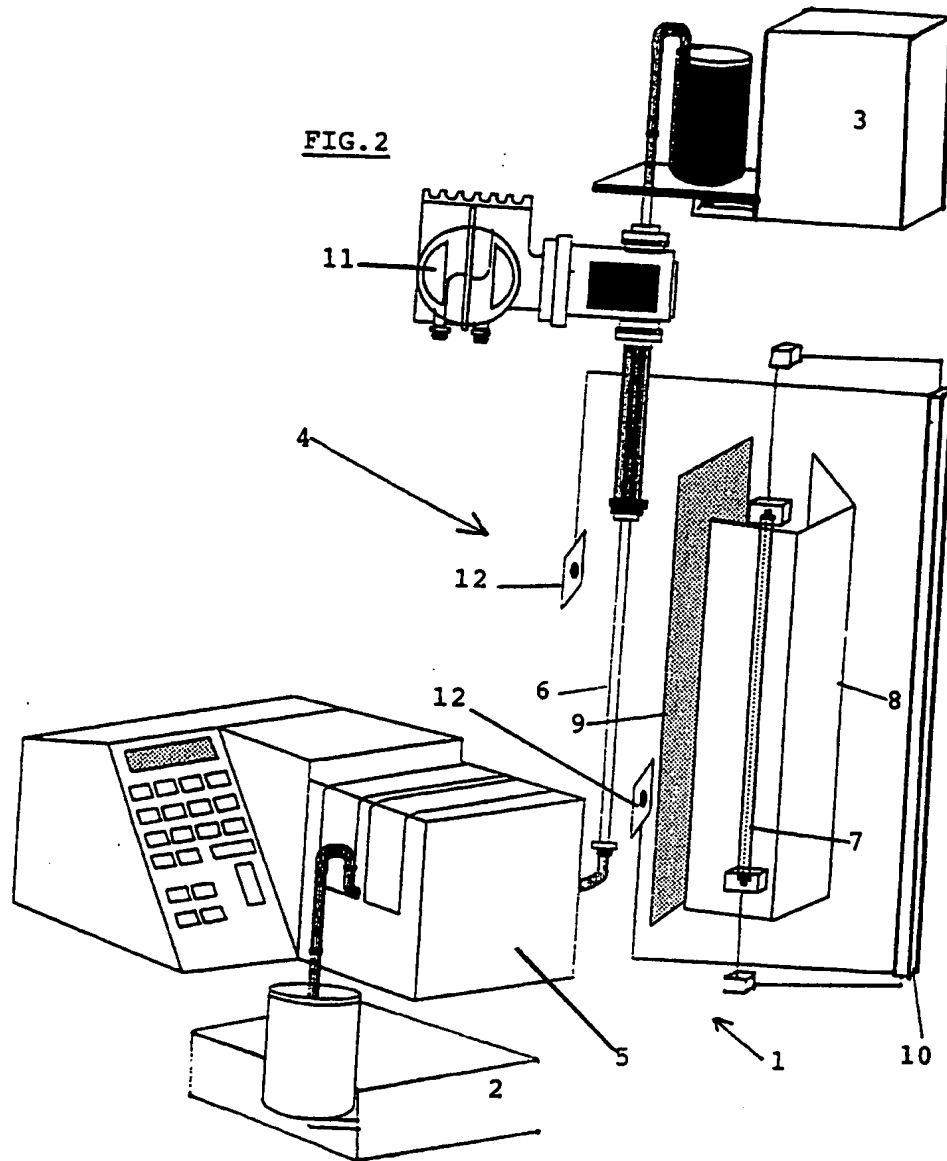
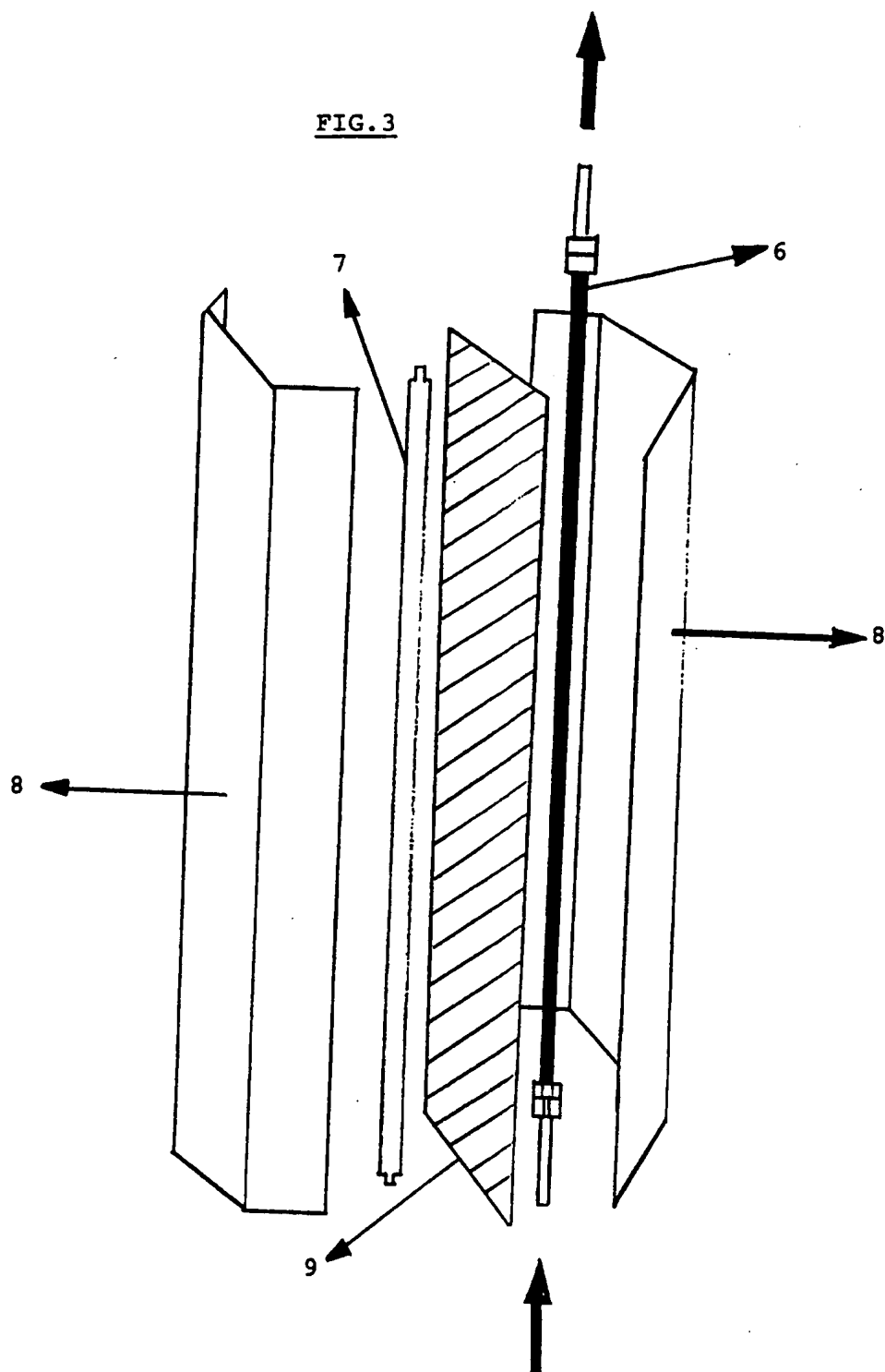
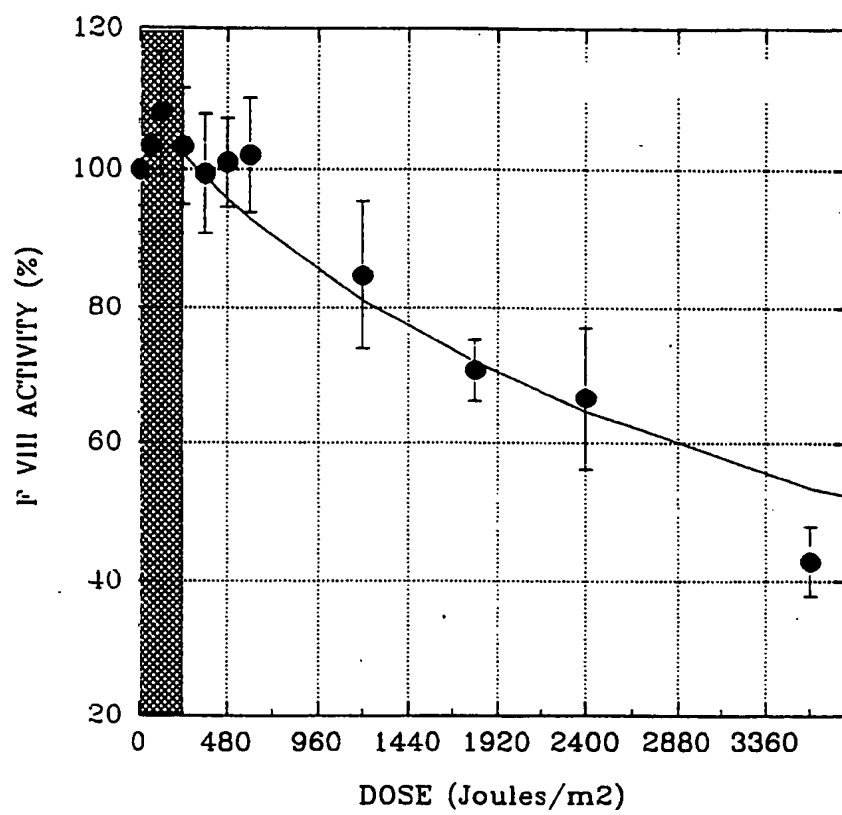


FIG. 3



FEUILLE DE REMPLACEMENT (REGLE 26)

**FIG. 4**

Log Pfu/ml

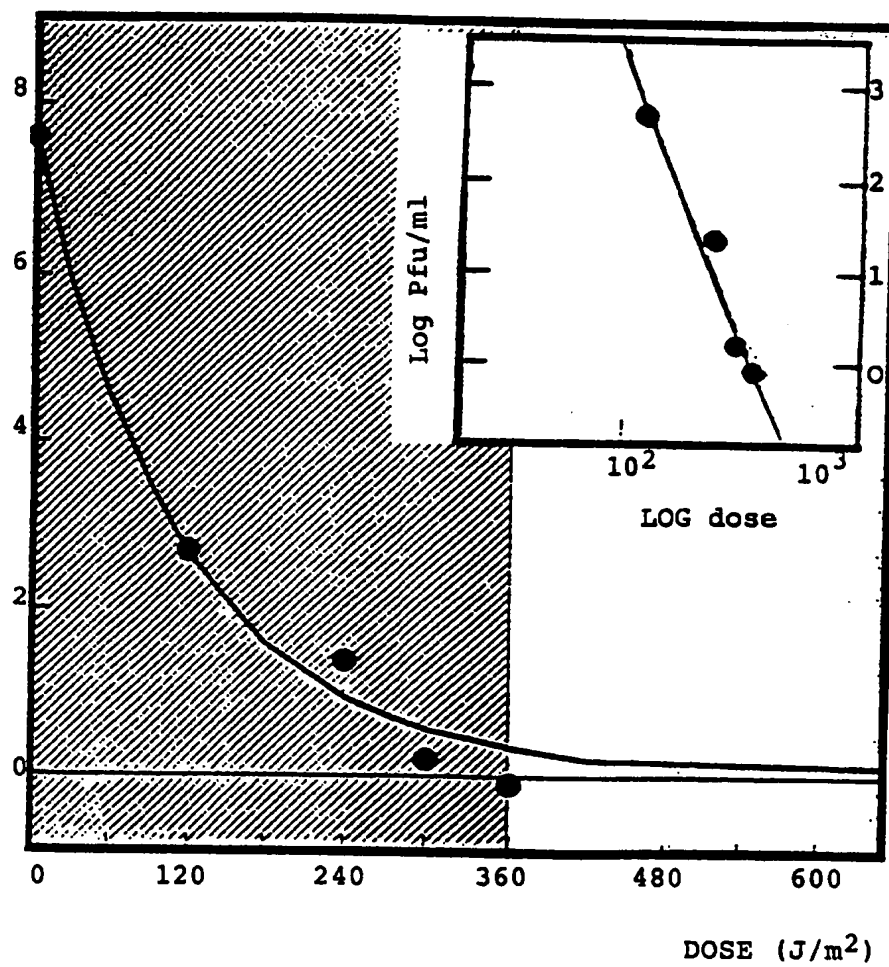


FIG. 5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/BE 96/00076

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 A61L2/10 A61K35/14 A61L2/24 A61K7/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61L A61K C07K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	VOX SANG. (1993), 64(2), 82-8, 1993, XP000608397 HART, H. ET AL: "Inactivation of viruses during ultraviolet light treatment of human intravenous immunoglobulin and albumin" see the whole document ---	1-32
X	WO 94 03054 A (STERITECH, INC.) 17 February 1994 see the whole document ---	1-32
X	WO 94 28120 A (NEW YORK BLOOD CENTER) 8 December 1994 see the whole document ---	1-32
	-/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

4 November 1996

Date of mailing of the international search report

15. 11. 96

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Moreau, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/BE 96/00076

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 95 00631 A (NEW YORK BLOOD CENTER) 5 January 1995 cited in the application see the whole document ---	1-32
X	EP 0 311 950 A (BIOTEST PHARMA GMBH) 19 April 1989 cited in the application see the whole document ---	1-11
X	EP 0 018 561 A (BEHRINGWERKE AKTIENGESELLSCHAFT) 12 November 1980 see the whole document ---	1,10
P,X	WO 96 02571 A (CROIX ROUGE DE BELGIQUE) 1 February 1996 see the whole document ---	1-32
P,X	PHOTOCHEM. PHOTOBIOLOG. (1996), 63(4), 541-6, 1996, XP000607648 MARX, GERARD ET AL: "Protecting fibrinogen with rutin during UVC irradiation for viral inactivation" see the whole document ---	1-32
P,X	BLOOD 86 (11). 1995. 4331-4336, XP000608313 CHIN S ET AL: "Virucidal short wavelength ultraviolet light treatment of plasma and factor VIII concentrate: Protection of proteins by antioxidants." cited in the application see the whole document -----	1-32

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/BE 96/00076

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO-A-9403054	17-02-94	AU-A-	4220696	02-05-96
		AU-A-	4677993	03-03-94
		EP-A-	0653911	24-05-95
		JP-T-	8504174	07-05-96
		US-A-	5459030	17-10-95
		US-A-	5482828	09-01-96

WO-A-9428120	08-12-94	AU-A-	7048594	20-12-94
		CA-A-	2163636	08-12-94
		EP-A-	0702719	27-03-96
		FI-A-	955690	22-01-96
		NO-A-	954815	26-01-96
		ZA-A-	9403754	09-02-95

WO-A-9500631	05-01-95	AU-A-	7211394	17-01-95
		CA-A-	2165065	05-01-95
		EP-A-	0707633	24-04-96
		FI-A-	956078	14-02-96
		NO-A-	955291	22-02-96
		ZA-A-	9404488	15-02-95

EP-A-0311950	19-04-89	DE-C-	3734923	26-01-89
		JP-A-	1143835	06-06-89
		US-A-	5099003	24-03-92

EP-A-0018561	12-11-80	DE-A-	2916711	06-11-80
		JP-C-	1693440	17-09-92
		JP-A-	55145615	13-11-80
		JP-B-	62054286	13-11-87
		US-A-	4297344	27-10-81

WO-A-9602571	01-02-96	NONE		

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Démr Internationale No
PCT/BE 96/00076

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE CIB 6 A61L2/10 A61K35/14 A61L2/24 A61K7/00		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) CIB 6 A61L A61K C07K		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	VOX SANG. (1993), 64(2), 82-8, 1993, XP000608397 HART, H. ET AL: "Inactivation of viruses during ultraviolet light treatment of human intravenous immunoglobulin and albumin" voir le document en entier ---	1-32
X	WO 94 03054 A (STERITECH, INC.) 17 Février 1994 voir le document en entier ---	1-32
X	WO 94 28120 A (NEW YORK BLOOD CENTER) 8 Décembre 1994 voir le document en entier ---	1-32
-/--		
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents <input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe </div>		
<div style="display: flex;"> <div style="flex: 1;"> <p>* Catégories spéciales de documents cités:</p> <p>"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p> <p>"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> </div> <div style="flex: 1;"> <p>"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément</p> <p>"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier</p> <p>"&" document qui fait partie de la même famille de brevets</p> </div> </div>		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée <div style="text-align: center; font-weight: bold;">4 Novembre 1996</div>		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale <div style="text-align: center; font-weight: bold;">15. 11. 96</div>
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+ 31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé <div style="text-align: center; font-weight: bold;">Moreau, J</div>

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Démr Internationale No
PCT/BE 96/00076

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 95 00631 A (NEW YORK BLOOD CENTER) 5 Janvier 1995 cité dans la demande voir le document en entier ---	1-32
X	EP 0 311 950 A (BIOTEST PHARMA GMBH) 19 Avril 1989 cité dans la demande voir le document en entier ---	1-11
X	EP 0 018 561 A (BEHRINGWERKE AKTIENGESELLSCHAFT) 12 Novembre 1980 voir le document en entier ---	1,10
P,X	WO 96 02571 A (CROIX ROUGE DE BELGIQUE) 1 Février 1996 voir le document en entier ---	1-32
P,X	PHOTOCHEM. PHOTOBIOLOG. (1996), 63(4), 541-6, 1996, XP000607648 MARX, GERARD ET AL: "Protecting fibrinogen with rutin during UVC irradiation for viral inactivation" voir le document en entier ---	1-32
P,X	BLOOD 86 (11). 1995. 4331-4336, XP000608313 CHIN S ET AL: "Virucidal short wavelength ultraviolet light treatment of plasma and factor VIII concentrate: Protection of proteins by antioxidants." cité dans la demande voir le document en entier -----	1-32

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux familles de brevets

Demr Internationale No

PCT/BE 96/00076

101/22 20/0000

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO-A-9403054	17-02-94	AU-A- 4220696	02-05-96
		AU-A- 4677993	03-03-94
		EP-A- 0653911	24-05-95
		JP-T- 8504174	07-05-96
		US-A- 5459030	17-10-95
		US-A- 5482828	09-01-96

WO-A-9428120	08-12-94	AU-A- 7048594	20-12-94
		CA-A- 2163636	08-12-94
		EP-A- 0702719	27-03-96
		FI-A- 955690	22-01-96
		NO-A- 954815	26-01-96
		ZA-A- 9403754	09-02-95

WO-A-9500631	05-01-95	AU-A- 7211394	17-01-95
		CA-A- 2165065	05-01-95
		EP-A- 0707633	24-04-96
		FI-A- 956078	14-02-96
		NO-A- 955291	22-02-96
		ZA-A- 9404488	15-02-95

EP-A-0311950	19-04-89	DE-C- 3734923	26-01-89
		JP-A- 1143835	06-06-89
		US-A- 5099003	24-03-92

EP-A-0018561	12-11-80	DE-A- 2916711	06-11-80
		JP-C- 1693440	17-09-92
		JP-A- 55145615	13-11-80
		JP-B- 62054286	13-11-87
		US-A- 4297344	27-10-81

WO-A-9602571	01-02-96	AUCUN	
